

0- 774030

*Хисм*

На правах рукописи

**КЛЕШНИНА СОФЬЯ РУШАТОВНА**

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА  
ТИАКАЛИКС[4]АРЕНОВ, СОДЕРЖАЩИХ КАРБОНИЛЬНЫЕ ГРУППЫ  
НА НИЖНЕМ ОБОДЕ**

02. 00. 03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

КАЗАНЬ – 2009

Работа выполнена: в лаборатории Химии каликсаренов Учреждения Российской академии наук Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН.

**Научный руководитель:** кандидат химических наук, доцент  
Соловьева Светлана Евгеньевна

**Официальные оппоненты:** доктор химических наук, профессор  
Ковалев Владимир Васильевич,  
доктор химических наук, профессор  
Горбачук Валерий Виленович

**Ведущая организация:** Казанский государственный технологический университет

Защита состоится 18 февраля 2009 года в 14 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 022.005.01 при Учреждении Российской академии наук Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (420088, г. Казань, ул.Арбузова, 8), конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Учреждения Российской академии наук Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420088, г.Казань, ул. Арбузова, 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

Автореферат разослан «17» января 2009 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат химических наук



Р.Г. Муратова

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КГУ



0000555433

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы:** Одной из наиболее актуальных проблем супрамолекулярной химии является молекулярный дизайн и синтез пространственно предорганизованных молекул, способных на принципах молекулярного распознавания и многоточечного связывания к образованию комплексов «гость-хозяин», а также самоорганизующихся супрамолекулярных ансамблей и устройств. Такого рода исследования носят не только фундаментальный характер, но обладают и практической значимостью для создания новых материалов в различных областях нанотехнологии и материаловедения: электроники, оптики, медицины и т.д.

Для наилучшего распознавания рецептором субстрата желателен максимальный контакт, который достигается при способности рецептора взаимодействовать с субстратом посредством многочисленных межмолекулярных взаимодействий, определять его молекулярный размер, форму и структуру. Каликсарены – циклические продукты конденсации фенолов и альдегидов – являются удобными молекулярными платформами для конструирования на их основе трехмерных структур с широким спектром размеров полости, различающихся числом и типом центров связывания, пространственным расположением связывающих групп, изменения баланса между жесткостью и гибкостью рецептора. Они обладают такими привлекательными свойствами, как относительная легкость их получения одностадийным синтезом, жесткость молекулярной платформы, позволяющая ориентировать центры связывания требуемым образом, конформационное многообразие, нетоксичность, а также возможностью функционализации фенольных групп, ароматических колец и мостиковых фрагментов. Кроме того, каликсарены способны образовывать комплексы включения типа "гость - хозяин" с заряженными и нейтральными молекулами, в связи с чем они широко используются в качестве молекулярной платформы для создания высокоселективных экстрагентов, переносчиков, комплексообразователей. Вышесказанное также относится и к синтезированному в 1997 году проф. Мияно (Miyano) с сотр. одностадийным синтезом *n-трет-бутилтиакаликс[4]арену*.

Замена в молекуле *n-трет-бутилкаликс[4]арена* метиленовых мостиков на атомы серы создает новые особенности в химическом поведении и комплексообразующей способности тиаликсаренов. Каликсарены представляют собой аллостерические системы, в которых изменения с одной стороны макроциклической платформы могут привести к изменениям в пространственном окружении на другой стороне, и, соответственно, к изменению свойств молекулы (например, комплексообразующих, оптических, магнитных и т.д.). Удаление *трет-бутильной* группы из верхнего обода *n-трет-бутилтиакаликс[4]арена*, таким образом, может влиять на химическое поведение и изменение комплексообразующей способности и создает новые возможности модификации структуры макроциклов. Систематических исследований в этой области не проводилось.

Работа выполнена в соответствии с приоритетными научными направлениями Учреждения Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН по теме «Молекулярный дизайн новых трехмерных синтетических рецепторов на основе каликс[4]резорцинов с целью создания избирательных сорбентов и каталитических комплексов и применения для распознавания химических объектов» (№ гос. рег. №01.20.0005787).

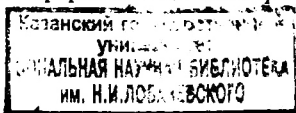
**Целью работы** является разработка методов синтеза стереоизомеров тиакаликс[4]арена с незамещенным верхним ободом, меркаптотиакаликс[4]аренов, содержащих карбонильные группы, способных к комплексообразованию, а также установление структурных и пространственных факторов, влияющих на комплексообразующие свойства вышеуказанных макроциклов и их *n-трет*-бутильных аналогов с ионами щелочных, щелочноземельных металлов, лантанидов, переходных металлов.

**Научная новизна работы.** Разработаны методы синтеза и синтезированы новые тетразамещенные по нижнему ободу тиакаликс[4]арены с незамещенным верхним ободом в конформациях *конус* и *1,3-альтернат*, структура которых установлена комплексом физических методов.

Разработаны методы синтеза и синтезированы представители новой группы производных *n-трет*-бутилмеркаптотиакаликс[4]арена – стереоизомеры *частичный конус* и *1,3-альтернат* 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетракис[(диэтиламинокарбонил)-метокси]-2,8,14,20-тетратиа–25,26,27,28-тетра-меркаптокаликс[4]арена, стереоизомер *1,3-альтернат* 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетракис[(этоксикарбонил)-метокси]-2,8,14,20-тетратиа–25,26,27,28-тетрамеркаптокаликс[4]арена.

Впервые установлено существование конформационного равновесия *искаженный конус 1* - *искаженный конус 2*, определенные активационные параметры этого процесса для стереоизомеров *конус* 25,26,27,28-тетракис-(диэтилкарбамоилметокси)-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арена и 25,26,27,28-тетракис(фенилкарбонилметокси)-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арена.

Показано, что эффективность и селективность экстракции катионов металлов синтезированными производными тиакаликс[4]арена и *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена зависит от конформации макроциклического кольца, природы заместителей нижнего обода. Впервые обнаружено, что эффективность и селективность экстракции катионов металлов изменяется кардинальным образом в зависимости от наличия или отсутствия *n-трет*-бутильной группы на верхнем ободу макроцикла. Обнаружены эффективные и селективные экстрагенты: 25,26,27,28-тетракис-(диэтилкарбамоилметокси)-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен в конформации *конус* по отношению к катиону лития; 25,26,27,28-тетракис-(диэтилкарбамоилметокси)-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен и 25,26,27,28-тетракис(фенилкарбонилметокси)-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен в конформации *1,3-альтернат* по отношению к катиону цезия.





Впервые методом РСА было показано, что наличие удаленных от центров координации *n*-трет-бутильных групп имеет принципиально важный характер для комплексообразующей способности: эти объемные группы обеспечивают предорганизацию центров, наиболее подходящую для связывания катионов металлов.

Синтезированы новые комплексы тетраамида *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в конформациях *конус* и *1,3-альтернат* с пикратами натрия и цезия, хлоридом калия, установлена их структура в растворе и твердой фазе. Впервые было показано наличие в растворе химического обмена катиона между парами групп заместителей лиганда, находящегося в конформации *1,3-альтернат*, рассчитаны константы скорости химического обмена и энергии Гиббса.

**Практическая значимость** заключается в разработке методов синтеза ряда новых функционализированных тиа- и меркаптотиакаликс[4]аренов в конформациях *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*, среди которых найдены эффективные и селективные экстрагенты катионов лития и цезия. Установлено влияние конформации макроциклической платформы, природы заместителей нижнего обода, а также наличия или отсутствия *трет*-бутильной группы на верхнем ободу на экстракционную способность тетразамещенных по нижнему ободу тиаликс[4]аренов по отношению к катионам щелочных, щелочноземельных металлов и лантанидов. Данные исследования позволяют целенаправленно менять как эффективность, так и селективность экстрагентов на основе тетразамещенных по нижнему ободу тиаликс[4]аренов.

**Личный вклад соискателя.** Автор диссертации участвовала в постановке задач, решаемых в диссертационной работе, в экспериментальной работе по синтезу, установлению структуры новых и ранее полученных соединений, в проведении экспериментов, обработке результатов по экстракции, проведению и обработке данных различными методами ЯМР: в обсуждении, обобщении полученных результатов, в написании статей, представлении докладов по теме диссертации на конференциях различного уровня.

#### **Апробация работы.**

Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2004 г.); International Symposium "Design and Synthesis of Supramolecular Architectures" (Казань 2004, 2006); Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» (Яльчик, 2004 г., 2006 г., 2007 г.); International Conference "From molecules towards materials" (Nizhny Novgorod, Russia, 2005); V Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета "Материалы и технологии XXI века" (Казань, 2005 г., 2006 г.); VIII Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Казань, 2005 г.); Xth International Seminar on Inclusion Compounds (ISIC-10) (Kazan, Russia, 2005); International symposium on

macrocyclic chemistry (Dresden, Germany, 2005); Итоговых научных конференциях ИОФХ им. А.Е. Арбузова (2006, 2007, 2008 гг.); XXIII Международной Чугаевской конференции по координационной химии (Украина, Одесса, 2007); 38-th International Conference on Coordination Chemistry (Иерусалим, Израиль, 2008).

### Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 5 статей, из них 2 в изданиях, рекомендованных ВАК, а также 18 тезисов докладов в материалах различных конференций и симпозиумов.

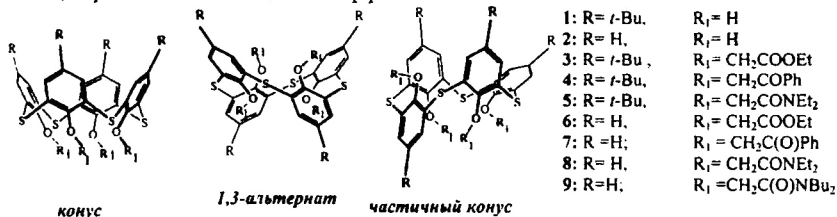
### Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, четырех глав, основных результатов и выводов и списка литературы. Содержание работы изложено на 169 страницах печатного текста, содержит 24 таблицы и 105 рисунков. Список литературы включает 103 наименования.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

**Синтез и структура тетразамещенных по нижнему ободу тиакаликс[4]аренов.** Одной из основных проблем в химии тиакаликс[4]арена является проблема стерео- и региоселективной функционализации нижнего обода макроцикла. Алкилирование фенольных групп исходных тиакаликс[4]аренов **1** и **2** избытком галоидных алкилов в ацетоне или ацетонитриле дает тетразамещенные продукты в конформации *1,3-альтернат*. Однако, взаимодействие *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена с *N,N*-диэтилхлорацетамидом,  $\alpha$ -бромацетофеноном и  $\alpha$ -бромэтилацетатом в присутствии карбонатов щелочных металлов, используемых в качестве основания, происходит стереоспецифично за счет темплатного эффекта катиона. Было показано, что в зависимости от катиона щелочного металла стереоселективно образуются три стереоизомера: *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*.

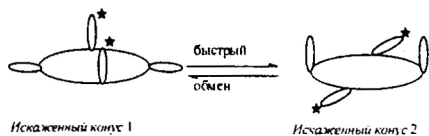
В связи с этим для стереонаправленной функционализации нижнего обода тиакаликсарена **2** (аналога тиакаликс[4]арена **1**, не содержащего *трет*-бутильные заместители на верхнем ободу) нами были выбраны  $\alpha$ -бромацетофенон, *N,N*-диэтилбром- и хлорацетамиды, содержащие карбонильные группы, способные взаимодействовать с катионами металлов и, тем самым, проявлять темплатный эффект.



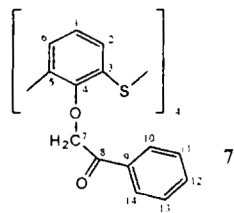
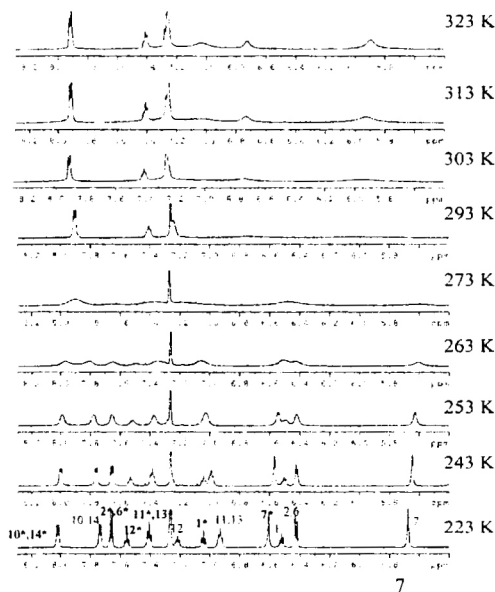
Было установлено, что в реакции ТСА **2** с *N,N*-диэтилбром-, хлорацетамидами и  $\alpha$ -бромацетофеноном в ацетоне выбор основания - карбоната щелочного металла - оказывает существенное влияние на стереохимический результат реакций. Высокая стереоселективность наблюдалась в случае использования в качестве основания карбонатов натрия и цезия: в присутствии карбоната натрия образуются стереоизомеры *конус*-**7** и **8** с выходами 66 % и 59 %, соответственно, а стереоизомеры *1,3-альтернат*-**7** и **8** - в присутствии карбонатов цезия с выходами 64 % и 69 %, соответственно. При использовании карбоната калия в реакционных смесях методом ЯМР  $^1\text{H}$  были зафиксированы практически равные количества стереоизомеров *частичный конус* и *1,3-альтернат*.

Интересно отметить, что при взаимодействии тиакаликсарена **2** и *N,N*-диэтилхлорацетамида в присутствии карбоната натрия, наряду с тетразамещенным продуктом **8** в конформации *конус*, из реакционной смеси методом колоночной хроматографии (элюент - этилацетат) был выделен тризамещенный продукт с выходом 26 % в той же конформации *конус*.

Установление структуры синтезированных циклофанов было проведено методами 1D и 2D ЯМР спектроскопии. Для стереоизомеров *конус* **7** и **8** в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах при комнатной температуре ряд сигналов оказались уширенными, что указывает на наличие в растворе динамического равновесия (рис.1).



**Рис.1.** Схематическое изображение интерконверсии между конформациями *искаженный конус* в соединениях **7** и **8**.



**Рис. 2.** Температурная зависимость спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **7** в конформации *конус* (номера со звездочкой и без относятся к эквивалентным группам в конформации *искаженный конус*).

Это предположение было подтверждено температурными ЯМР  $^1\text{H}$  исследованиями. При понижении температуры (приблизительно до  $240^\circ\text{K}$ ) для соединения **7** наблюдаются два набора сигналов (рис.2), соответствующих  $\text{C}_{2v}$  симметрии конформации *искаженный конус*. Температура коалесценции оказалась равной  $293^\circ\text{K}$ . Были определены константы скорости обмена между этими формами и активационные параметры этого процесса в дейтерохлороформе:  $\Delta H^\ddagger = 10.56$  ккал/моль,  $\Delta S^\ddagger = 35.8$  кал/моль,  $\Delta G_{303}^\ddagger = 13.1$  ккал/моль.

В спектре NOESY соединения **8** в конформации *конус* наблюдаются негативные кросс-пики между *мета*- и *пара*- ароматическими протонами каликсаренового кольца и протонами  $\text{OCH}_2$  групп, которые подтверждают наличие динамического равновесия - интерконверсии *искаженный конус 1* – *искаженный конус 2*, как и для соединения **7**.

**Синтез и структура тетразамещенных производных тетрамеркаптотиакаликс[4]арена.** В каликсаренах гидроксильные группы на нижнем ободе рассматриваются как «жесткие» центры связывания, замена их на «мягкие» меркапто-группы представляет большой интерес в связи с новыми возможностями координации, обусловленными появлением дополнительных четырех атомов серы и возможностями дальнейшей функционализации по меркапто-группе. В связи с этим в настоящей работе была проведена модификация известной методики синтеза исходного тетрамеркапто-тетратиакаликс[4]арена **10** (рис.3), а также осуществлена функционализация его тиольных групп и синтезированы новые производные **11** и **12**.

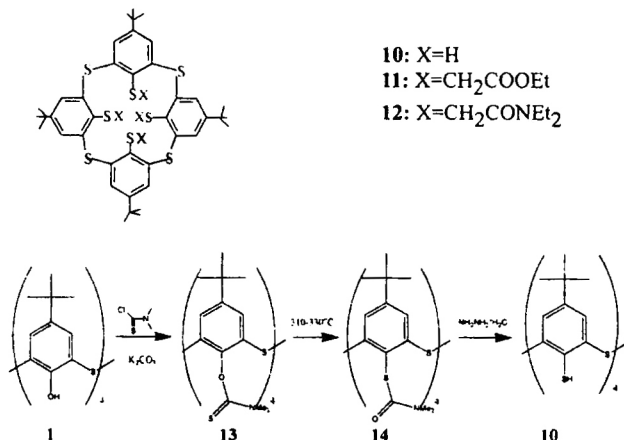
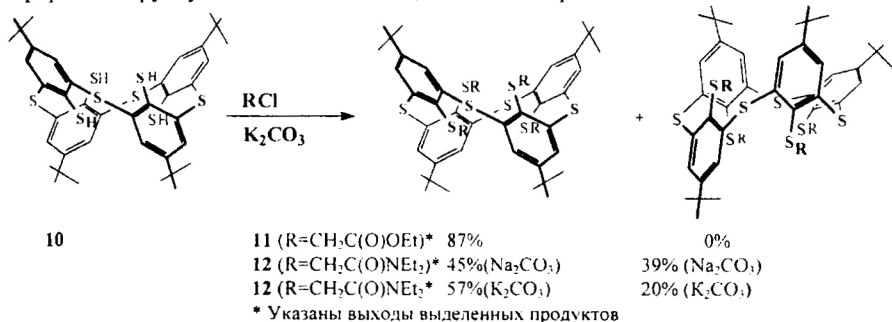


Рис. 3. Схема синтеза меркаптотиакаликс[4]арена **10**.

Схема синтеза меркаптотиакаликс[4]арена **10** представлена на рис.2. Изменение соотношения реагентов, порядка смешения и времени проведения

реакции позволило синтезировать промежуточные соединения **13** и **14**, представляющие самостоятельный интерес, в чистой стереоизмерной форме *1,3-альтернат*. Ранее эти соединения - тетра-(О)тиакарбамат **13** и тетра-(S)тиакарбамат **14**, были получены в виде неразделимой смеси стереоизомеров *1,2-* и *1,3-альтернат*.

В настоящее время число известных производных меркаптотиакаликсарена **10** невелико: это - производные дибромэтана, дибромпропана и никотиноилхлорида. В настоящей работе был осуществлен синтез производных меркаптотиакаликсарена **11** и **12**, замещенных по нижнему ободу карбонил-содержащими группами, взаимодействием меркаптокаликсарена **10** с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты и *N,N*-диэтилхлорацетиамидом в ацетоне.



При взаимодействии **10** с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты, вне зависимости от катиона используемого карбоната щелочного металла был выделен единственный продукт - тетраэфир **11**, ЯМР 2D ROESY исследования которого показали наличие кросс-пиков протонов  $SCH_2$  групп- и *трет*-бутильных групп, а также ароматических протонов каликсаренового цикла, однозначно идентифицирующих конформацию *1,3-альтернат*. При взаимодействии **10** с алкилирующим реагентом, содержащим более донорные группы, диэтилхлорацетиамидом - были получены в зависимости от катиона карбоната щелочного металла различные соотношения стереоизомеров *1,3-альтернат-12* и *частичный конус-12*. Замена карбоната натрия на карбонат калия приводит к небольшому увеличению выхода стереоизомера *1,3-альтернат-12*, то есть наблюдается слабый темплатный эффект.

**Изучение комплексообразования производных тиакаликс[4]арена с незамещенным верхним ободом с ионами металлов.** Для оценки способности новых производных тиакаликс[4]арена связывать ионы металлов была изучена жидкостная экстракция их пикратов (во взаимно насыщенной водно-дихлорметановой системе). Метод пикратной экстракции из воды в органический растворитель является одним из широко используемых экспериментальных подходов для оценки комплексообразующей способности каликсаренов. В табл. 1 представлены данные по экстракции катионов

щелочных металлов соединениями 6-9, а также литературные данные по экстракции *трет*-бутильных аналогов 3-5 в сопоставимых условиях.

**Таблица 1.** Степень экстракции E% пикратов щелочных металлов производными 3 – 9.

Соединение (R= <i>i</i> -Bu)	E% <sup>a</sup>				Соединение (R=H)	E% <sup>a</sup>			
	Li <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cs <sup>+</sup>		Li <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cs <sup>+</sup>
<i>1,3-Alt 3</i>	5	9	84	67	<i>1,3-Alt 6</i>	0	3	11	34
<i>1,3-Alt 4</i>	19	33	99	76	<i>1,3-Alt 7</i>	3	7	15	39
<i>1,3-Alt 5</i>	100 (89 <sup>b</sup> )	100 (99 <sup>b</sup> )	100 (94 <sup>b</sup> )	100 (99 <sup>b</sup> )	<i>1,3-Alt 8</i>	11(10 <sup>c</sup> )	81(76 <sup>c</sup> )	98(98 <sup>c</sup> )	96(96 <sup>c</sup> )
<i>Cone 3</i>	5	54	25	7	<i>Cone-6</i>	0	8	0	7
<i>Cone 4</i>	12	85	46	10	<i>Cone-7</i>	0	0	14	0
<i>Cone 5</i>	100(62 <sup>b</sup> )	100 (78 <sup>b</sup> )	100 (80 <sup>b</sup> )	100 (45 <sup>b</sup> )	<i>Cone 8</i>	95	70	23	14

<sup>a</sup>Условия экстракции: [L(3/5/6/7/8/9)]<sub>орг.р-р</sub> = 2,5·10<sup>-3</sup> М, [МОН]<sub>в.р-р</sub> = 0,1 М, [НРiс]<sub>в.р-р</sub> = 2,5·10<sup>-4</sup> М.

<sup>b</sup>[L(5)]<sub>орг.р-р</sub> = 3,5·10<sup>-4</sup> М, [МОН]<sub>в.р-р</sub> = 7,0·10<sup>-3</sup> М, [НРiс]<sub>в.р-р</sub> = 5,0·10<sup>-3</sup> М.

<sup>c</sup> Степень экстракции для соединения *1,3-альтернат-9*.

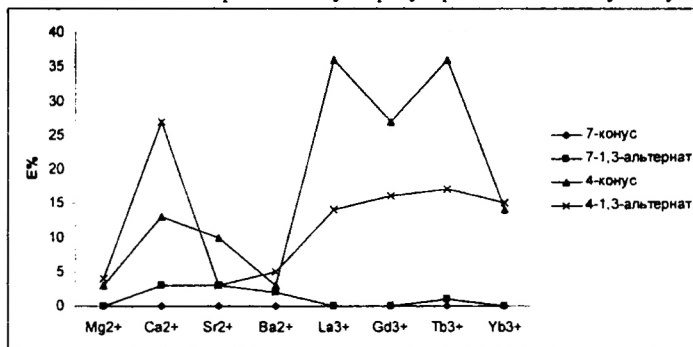
Как видно из данных таблицы 1, во всех случаях при удалении с верхнего обода *трет*-бутильной группы экстракционная способность макроциклических лигандов существенно снижается. При этом степень уменьшения экстракционной способности зависит от конформации макроцикла. Так, для стереоизомеров в конформации *конус* эффект *трет*-бутильных групп оказался значительно большим, чем в случае конформации *1,3-альтернат*. В конформации *конус* макроциклы 6 и 7 практически полностью теряют способность экстрагировать катионы щелочных металлов. Одновременно с эффективностью изменяется и селективность связывания. Сложноэфирные и фенилкарбонильные производные *1,3-альтернат-3* и -4 наиболее эффективно экстрагируют катион калия, тогда как макроциклы 6 и 7 в той же конформации при крайне низкой экстракционной способности по отношению к малым катионам щелочных металлов достаточно эффективно экстрагируют катион цезия и проявляют в ряду щелочных металлов неплохую селективность по отношению к этому катиону.

Как и в случае сложноэфирных и фенилкарбонильных производных, для амидов 5 и 8 в обеих конформациях эффективность и селективность меняется существенным образом. В целом, лучшая способность связывания тетраамидными производными 5 и 8 обусловлена тем, что амидные группы являются более сильными электронодонорами по сравнению со сложноэфирными и фенилкарбонильными фрагментами производных 3, 4, 6 и 7. Оказалось, что амид 8, с незамещенным верхним ободом, в конформации *конус* селективен в отношении катиона лития. Его *трет*-бутильный аналог - тетраамид 5 предпочитательнее связывает катионы натрия и калия, хотя селективность по отношению к другим щелочным катионам не столь велика. С этой точки зрения примечательно экстракционное поведение тетраамида 8 в

конформации *конус*: экстракционная способность макроцикла убывает по мере увеличения размера катиона, а учитывая существенно большую энергию переноса иона лития из водной в органическую фазу в ряду щелочных катионов, можно говорить о создании нового высокоэффективного комплексообразователя на катион лития.

Катионы щелочноземельных металлов и лантанидов относятся к числу “жестких” *s*-катионов и *f*-катионов, а их размеры сопоставимы с размерами катионов щелочных металлов. Выявление факторов, влияющих на селективность и эффективность экстракции данных катионов, является актуальной задачей: определение и транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  важен для биологических систем, в то время как  $\text{Sr}^{2+}$  существует в виде долгоживущего радиоактивного изотопа; актуальной задачей является разделение ионов лантанидов, поскольку близость их ионных радиусов, зарядов и ионный характер связи, обуславливают близкие значения термодинамических параметров их комплексообразования.

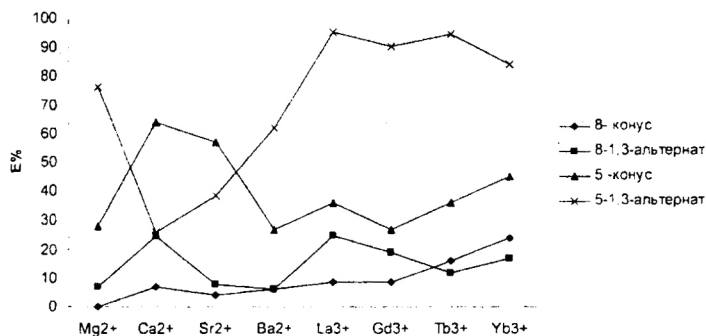
Исследования экстракционных свойств тетразамещенных фенил-карбонильных производных ТСА 4 в конформации *1,3-альтернат* показали наличие селективности по отношению к  $\text{Ca}^{2+}$  (рис.4). Стереизомер *конус*-4 также показывает селективность по отношению к катиону кальция, но эффективность экстракции значительно ниже, чем у *1,3-альтерната*-4. Для *дегет*-бутильных аналогов 7, экстракция катионов щелочноземельных металлов и лантанидов из водной в органическую фазу практически отсутствует.



**Рис. 4.** Зависимость величин степени экстракции (E%) производными 4 и 7 в конформациях *конус* и *1,3-альтернат* от природы катиона щелочноземельного металла или лантанида в следующих условиях:  $[\text{L}]_{\text{орг.нач.}} = 1,0 \cdot 10^{-3} \text{M}$ ,  $[\text{M}(\text{Pic})_2]_{\text{в.нач.}} = 1,0 \cdot 10^{-4} \text{M}$ , [буфер трис] = 0,01M.

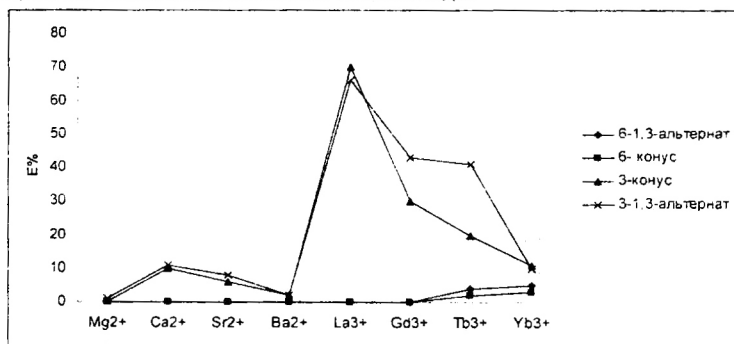
В случае экстракции катионов щелочноземельных металлов и лантанидов тетраамидами с замещенным верхним ободом *конус*-5 проявляет  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  селективность, а *1,3-альтернат*-5 -  $\text{Mg}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$  селективность (рис. 5). В ряду лантанидов *1,3-альтернат*-5 наиболее эффективный экстрагент. Отсутствие

*трет*-бутильных групп в макроциклах **8** также приводит к уменьшению их экстракционной способности.



**Рис. 5.** Зависимость величин степени экстракции (E%) производными **5** и **8** в конформациях *конус* и *1,3-альтернат* от природы катиона щелочноземельного металла или лантанида в следующих условиях:  $[L]_{\text{орг.нач.}} = 1,0 \cdot 10^{-3} \text{M}$ ,  $[M(\text{Pic})_2]_{\text{в.нач.}} = 1,0 \cdot 10^{-4} \text{M}$ , [буфер трис] = 0,01M.

Тетраэфиры **3** и **6** оказались самыми неэффективными экстрагентами катионов щелочноземельных металлов (рис.6). В ряду лантанидов стоит выделить селективность и эффективность экстракции катиона лантана относительно других катионов тетраэфирами **3** в конформациях *1,3-альтернат* и *конус*. Можно отметить селективность экстракции лантана, гадолиния, тербия относительно катиона иттербия как *конусом-3*, так и *1,3-альтернатом-3*. Де-*трет*-бутильные стереоизомеры **6** практически не экстрагируют катионы щелочно-земельных металлов и лантаниды.



**Рис. 6.** Зависимость величин процентов экстракции (E%) производными **3** и **6** в конформациях *конус* и *1,3-альтернат* от катиона щелочноземельного металла или лантанида в следующих условиях:  $[L]_{\text{орг.нач.}} = 1,0 \cdot 10^{-3} \text{M}$ ,  $[M(\text{Pic})_2]_{\text{в.нач.}} = 1,0 \cdot 10^{-4} \text{M}$ , [буфер трис] = 0,01M.



Наблюдаемые различия в экстракционной способности макроциклов с замещенным *трет*-бутильными группами и свободным *пара*-положением могут быть обусловлены рядом факторов. Прежде всего, это – уменьшение липофильности лиганда за счет удаления с верхнего обода четырех гидрофобных *трет*-бутильных заместителей. В связи с этим был синтезирован *N,N*-дибутиламид **9** в конформации *1,3-альтернат*, липофильность которого сравнима с липофильностью макроцикла **5**. В табл. 1 приведены данные по экстракции катионов щелочных металлов соединениями **8** и **9**. Как видно, более липофильный амид **9** экстрагирует катионы щелочных металлов практически так же, как и соединение **8**. То есть липофильность макроциклов не оказывает решающего влияния на наблюдаемое изменение экстракционной способности при удалении *трет*-бутильной группы с верхнего обода.

Еще одной возможной причиной таких серьезных различий в комплексообразующей способности может являться эффект предорганизации лигандов. Кристаллизацией из ацетонитрила были получены монокристаллы тетра-амида **8** в конформации *1,3-альтернат*, которые были изучены методом РСА. Нами было проведено сравнение этих и ранее полученных данных РСА амида **5**, имеющего *трет*-бутильные группы в верхнем обода. Оказалось, что пространственные структуры исходных лигандов существенно различаются (рис. 7).

*Трет*-бутильные группы лиганда **5** предорганизуют полость для включения катиона: расстояние между атомами кислорода карбонильных групп на одной части макроцикла составляет 6,65 Å, между феноксильными атомами кислорода – 5,6 Å, расстояние между бензольными кольцами на противоположной части макроцикла – 5,6 Å, то есть ароматические кольца

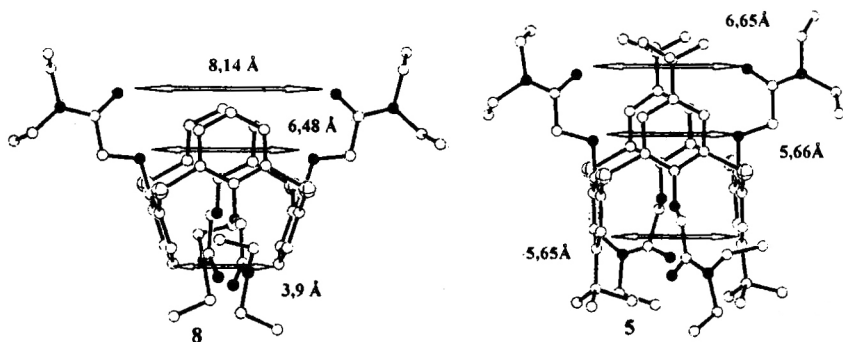


Рис. 7. Структура лигандов **5** и **8** в конформации *1,3-альтернат* в кристалле (метод РСА).

расположены параллельно. В отсутствие *трет*-бутильных групп ароматические кольца **8** сближаются, а амидные группы – раздвигаются: расстояние между атомами кислорода карбонильных групп на одной части макроцикла составляет

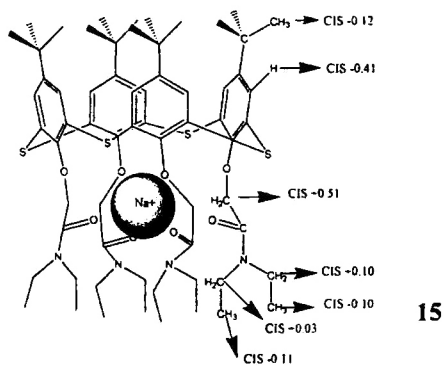
8,14 Å, между феноксильными атомами кислорода – 6,48 Å, расстояние между бензольными кольцами на противоположной части макроцикла – 3,9 Å. Таким образом, в случае макроцикла **8** молекулярная полость требует предорганизации для включения в нее катиона металла для чего необходимы дополнительные затраты энергии. Таким образом, эффект предорганизации является причиной меньшей экстракционной способности незамещенных по верхнему ободу тиакаликсаренов.

#### **Экстракция катионов металлов производными меркаптотиакаликсаренов.**

«Жесткие» катионы щелочных, щелочно-земельных металлов и лантанидов практически не экстрагируются производными меркаптотиакаликс[4]арена **11** и **12** в конформации *1,3-альтернат*. В случае более «мягких» катионов переходных металлов ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ) наблюдается значительная степень экстракции амидом **12** (48% и 56%, соответственно), за исключением катиона  $\text{Fe}^{3+}$  (9%), что, по-видимому, связано с тем, что данный катион является более «жестким» из-за своего большего заряда. В целом, при переходе от амидного производного **12** к сложноэфирному производному **11** эффективность экстракции ионов металлов данными макроциклами уменьшается, что связано с меньшей электронодонорностью сложноэфирной группы по сравнению с амидной группой.

**Синтез и структура комплексов тетраамида *n*-трет-бутилтиакаликсарена **5** в растворе и в твердой фазе.** Тетраамид *n*-трет-бутилтиакаликсарена **5** оказался наиболее эффективным экстрагентом катионов щелочных, щелочно-земельных металлов и лантанидов. Поэтому в данной работе нами были впервые синтезированы натриевый **15**, калиевый **16** и цезиевый **17** комплексы амида **5** в конформациях *конус* и *1,3-альтернат* взаимодействием амида **5** с пикратами натрия и цезия, а также хлоридом калия. В протонном спектре натриевого комплекса **15** большинство сигналов заметно отличаются по значениям химических сдвигов от соответствующих сигналов в спектре свободного лиганда **5** (рис.8). Синглет от *трет*-бутильного фрагмента проявляется в более слабых полях, то есть наблюдается слабополюсный химический сдвиг (CIS– 0.12). Такие же сдвиги также наблюдаются для протонов метильных групп (CIS - 0.10 и -0.11) и ароматических протонов калликсареновой платформы (CIS - 0.41). Сильнопольные сдвиги наблюдаются для протонов метиленовых групп заместителей нижнего обода (CIS + 0.10 и + 0.03), протонов  $\text{OCH}_2$  группы (CIS + 0.51), находящихся рядом с катионом.

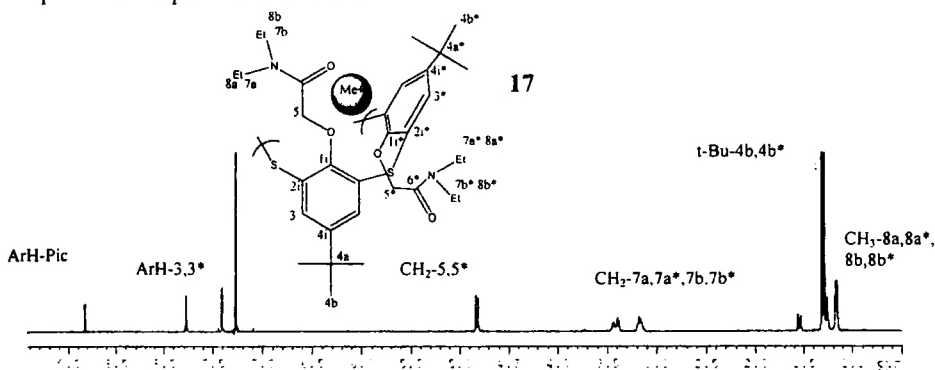
Каждая группа протонов «хозяина» характеризуется одним сигналом, как и в исходном соединении **5**, что говорит о симметричной структуре комплексов. Для соотношения сигналов в спектре  $^{13}\text{C}$  комплекса **15** были проведены 2D HSQC и 2D HMBC ЯМР эксперименты.



**Рис. 8.** Комплекс тетраамида **5** в конформации конус (**15**) с пикратом натрия. Справа указаны значения изменений химических сдвигов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ , вызванные комплексообразованием (chemical induced shifts – CIS).

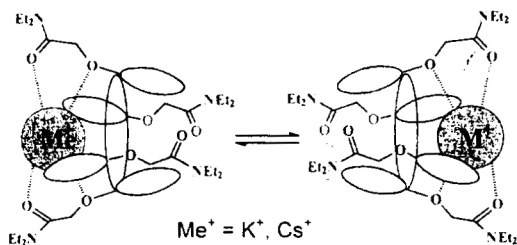
ЯМР  $^1\text{H}$  спектры калиевого **16** и цезиевого **17** комплексов являются более сложными по сравнению со спектром свободного лиганда **5**, в них наблюдается удвоение сигналов ароматических протонов, протонов  $\text{OCH}_2$  групп и протонов *трет*-бутильных групп.

На рис.9 представлен  $^1\text{H}$  ЯМР спектр комплекса **17** 1,3-альтерна-5 с пикратом цезия, он состоит из двух синглетов ароматических протонов 3 и 3\* ( $\delta$  7.42 и 7.78), двух синглетов метиленовых протонов 5 и 5\* ( $\delta$  4.76 и 4.82), двух квартетов метиленовых протонов 7a,7a\* и 7b,7b\* ( $\delta$  3.43 и 3.18), двух синглетов протонов *трет*-бутильных групп 4b и 4b\* ( $\delta$  1.25 и 1.27) и двух триплетов, соответствующих сигналам от метильных протонов 8a, 8a\* и 8b, 8b\* ( $\delta$  1.25 и 1.21). Синглет при  $\delta$  8.84 м.д. является сигналом от ароматических протонов пикриновой кислоты.



**Рис. 9.** Нумерация атомов и ЯМР  $^1\text{H}$  спектр комплекса **17** тетраамида **5** с пикратом цезия (293 °K,  $\text{CDCl}_3$ , Avance-600).

В 2D NOESY спектрах комплексов **16** и **17** наблюдаются негативные кросс-пики структурно эквивалентных протонов, указывающие на существование динамического равновесия (рис.10).



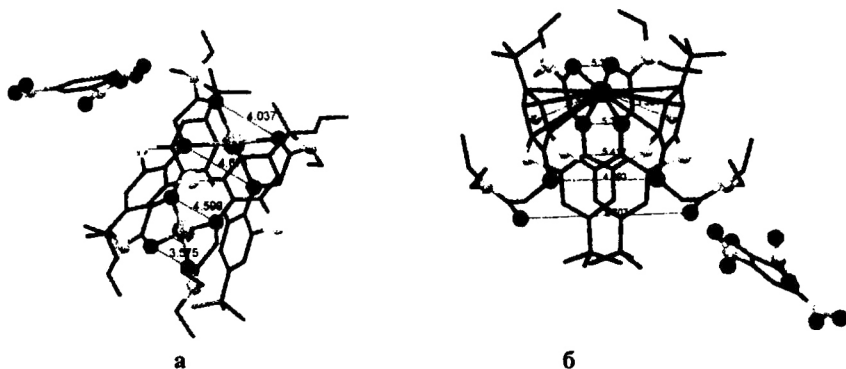
**Рис. 10.** Химический обмен в растворе  $\text{CDCl}_3$  для комплексов амида **5** в конформации *1,3-альтернат* с хлоридом калия (**16**) и пикратом цезия (**17**).

Методом 2D EXSY были рассчитаны константы скоростей химического обмена ( $k_{\text{хим}}$ ) для калиевого и цезиевого комплексов при комнатной и пониженной температурах. Как и следовало ожидать, при комнатной температуре для более «тяжелого» катиона цезия  $k_{\text{хим}}$  оказалась в 2 раза ниже, чем для катиона калия (4,36 и 9,87, соответственно). При 265 °K наблюдается подобная картина ( $k_{\text{хим}}$  составляют 0,52 и 3,4, соответственно).

Кристаллизацией из этанола нам удалось вырастить монокристаллы натриевого **18** и цезиевого **17** комплексов амида **5** в конформации *1,3-альтернат*, которые были исследованы методом РСА. На рис.11 представлена кристаллическая структура комплекса **18** пикрата натрия с тетраамидом в конформации *1,3-альтернат*, из которой видно, что катионы натрия образуют комплекс с тетраамидом тиакаликсарена в соотношении 1:2, при этом в независимой части элементарной ячейки оказываются молекула комплекса и два пикрат-аниона. Тиакаликсарен в данном комплексе сохраняет, как и лиганд (рис.11), симметричную форму - расстояния между карбонильными группами в комплексе составляют 4.04 и 3.58 Å, между атомами кислорода фенольных групп 4.67 и 4.60 Å, соответственно. Это означает, что в данном случае пары амидных фрагментов взаимодействуют независимо друг от друга и взаимодействуют с катионом по разные стороны макроцикла, не препятствуя при этом связыванию катиона на другой стороне. В кристаллической упаковке комплекса **18** два независимых пикрат-аниона располагаются в раздельных слоях между молекулами комплекса, при этом один из них объединен в цепочки за счет ван-дер-ваальсовых взаимодействий, а другой образует π-димеры.

Для полученного нами комплекса **17** амида **5** с пикратом цезия, более крупного катиона, наблюдается аллостерический эффект и стехиометрия комплекса «гость»-«хозяин» (в отличие от комплекса **18**) составляет 1:1. При связывании первого катиона молекулярная полость, образованная двумя ароматическими кольцами тиакаликсарена, расширяется, чтобы соответствовать большому катиону. В результате этого две амидные группы на одной стороне макроцикла при комплексообразовании сближаются до

расстояния 5.38Å, фенольные кислороды оказываются друг от друга на расстоянии 5.31Å. На противоположной стороне макроцикла, наоборот,



**Рис. 11.** Кристаллическая структура комплексов амида **5** в конформации *1,3-альтернат* с пикратом натрия (**а**) (**18**) и пикратом цезия (**б**) (**17**) по данным РСА.

ароматические кольца сближаются до расстояния 5.41Å, карбонильные фрагменты оказываются снаружи - 9.71Å - и, таким образом, связывания второго катиона не происходит. Интересно отметить, что, согласно данным РСА, в цезиевом комплексе реализуется ион...л-взаимодействие (рис.11), в отличие от случая с небольшим жестким катионом натрия. Упаковка цезиевого комплекса в кристалле также существенно отличается от таковой для комплекса с натрием. Она представляет собой слои из попарно-расположенных молекул комплекса, разделенных пикрат-анионами.

### **Основные результаты и выводы:**

1. Разработаны методы синтеза и синтезированы новые тетразамещенные по нижнему ободу тиакаликс[4]арены: 25,26,27,28-тетракис-[(*N,N*-диэтилкарбамоил)метокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен, 25,26,27,28-тетракис-[(*N,N*-дибутилкарбамоил)метокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен, 25,26,27,28-тетракис[(фенилкарбонил)метокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен в конформациях конус и *1,3-альтернат*.
2. Разработаны методы синтеза и синтезированы представители новой группы производных *n-трет*-бутилмеркаптотиакаликс[4]арена - стереоизомеры *частичный конус* и *1,3-альтернат* 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетракис[(диэтиламинокарбонил)-метокси]-2,8,14,20-тетратиа - 25,26,27,28-тетрамеркаптокаликс[4]арена, стереоизомер *1,3-альтернат* 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетракис[(этоксикарбонил)-метокси]-2,8,14,20-тетратиа - 25,26,27,28-тетрамеркаптокаликс[4]арена.

3. Низкотемпературные ЯМР исследования (223-323 °К) показали существование в растворе конформационного равновесия *искаженный конус 1 - искаженный конус 2* для стереоизомеров *конус 25,26,27,28-тетракис(диэтилкарбамоилметокси)-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арена* и *25,26,27,28-тетракис(фенилкарбонилметокси)-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арена*; определены активационные параметры процесса интерконверсии.

4. Показано, что эффективность и селективность экстракции катионов металлов синтезированными производными *тиакаликс[4]арена* и *n-трет-бутилтиакаликс[4]арена* может изменяться кардинальным образом в зависимости от стереоизомерных форм, природы заместителей нижнего обода, а также наличия *трет-бутильной* группы на верхнем ободу макроцикла. В частности, тетраамид незамещенного по верхнему ободу *тиакаликс[4]арена* в конформации *конус* показал эффективную и селективную экстракцию катиона лития, а соответствующее фенилкарбонильное производное в конформации *1,3-альтернат* – катиона цезия.

5. Влияние удаленных от центров координации *n-трет-бутильных* групп имеет принципиально важный характер: эти объемные группы обеспечивают предорганизацию связывающих центров, наиболее подходящую для связывания катионов металлов. Установлено, что увеличение липофильности производных *тиакаликс[4]аренов* в отсутствие *трет-бутильных* групп на верхнем ободу не оказывает существенного влияния на экстракцию катионов щелочных металлов.

6. Синтезированы новые комплексы пикратов натрия и цезия, хлорида калия с тетраамидом *n-трет-бутилтиакаликс[4]арена* в конформациях *конус* и *1,3-альтернат*, установлена их структура в растворе и твердой фазе. Впервые было показано наличие медленного в шкале времени ЯМР <sup>1</sup>Н химического обмена катиона (калия и цезия) между парами групп заместителей лиганда, находящегося в конформации *1,3-альтернат*, рассчитаны константы скорости химического обмена и энергии Гиббса.

### **Основное содержание работы изложено в публикациях:**

1. Соловьева С.Е., Клешнина С.Р., Козлова М.Н., Галиуллина Л.Ф., Латыпов Ш.К., Губайдуллин А.Т., Антипин И.С., Коновалов А.И. Синтез и комплексообразующие свойства карбонилсодержащих *тиакаликс[4]аренов*. // Изв. АН. Сер. хим. - 2008, №7, с.1448-1456.
2. Клешнина С.Р., Соловьева С.Е., Попова Е.В., Латыпов Ш.К., Антипин И.С., Коновалов А.И. Синтез, строение и экстракционные свойства меркаптотиакаликс[4]аренов с карбонилсодержащими заместителями. // Ученые записки КГУ. Серия «Естественные науки». том 149, 2007, с. 23-32.
3. Клешнина С.Р., Ключников Я.О., Пилишкина Л.М., Соловьева С.Е., Антипин И.С., Коновалов А.И. Экстракция щелочноземельных металлов

- и лантанидов производными тиа- и меркаптотиакаликс[4]аренов. // Сборник статей XIV-ой Всероссийской конференции "Структура и динамика молекулярных систем", Яльчик, 2007, с. 829-833.
4. Клешина С.Р., Козлова М.Н., Соловьева С.Е., Галиуллина Л.Ф., Латыпов Ш.К., Губайдуллин А.Т., Антипин И.С., Коновалов А.И. Синтез и изучение структуры карбонилсодержащих рецепторов на основе тиакаликс[4]арена. // Сборник статей XIII-ой Всероссийской конференции "Структура и динамика молекулярных систем", Яльчик, 2006, с. 400-405.
  5. Клешина С.Р., Епифанова Н.А., Соловьева С.Е., Антипин И.С., Коновалов А.И. Новые макроциклические рецепторы – синтез и свойства меркаптотиакаликсаренов. // Сборник статей XI-ой Всероссийской конференции "Структура и динамика молекулярных систем", Яльчик, 2004, с. 166-171.
  6. Solovieva S.E., Kleshnina S.R., Kozlova M.N., Galiullina L.F., Latipov Sh.K., Gubaidullin A.T., Antipin I.S., Konovalov A.I. Wide rim unsubstituted thiacalix[4]arenes: modification by carbonyl containing moieties and complexing ability. // Third international symposium "Molecular design and synthesis of supramolecular architectures". 20-24 September 2004. Kazan, Russia. – Abstracts. -P. 103.
  7. Gubaidullin A.T., Solovieva S.E., Kleshnina S.R., Krivolapov D.B., Litvinov I.A., Antipin I.S., Konovalov A.I. Effect of Substituents and "Guest" Molecules on the Molecular and Supramolecular Structure of Thiacalix[4]arene. // Third International Symposium "Molecular Design and Synthesis of Supramolecular Achitectures". Kazan, Russia. 20-24 September, 2004. -P. 93.
  8. Solovieva S.E., Kleshnina S.R., Kozlova M.N., Gubaidullin A.T., Antipin I.S., Konovalov A.I., Gruner M., Habicher W.D. Synthesis and binding properties carbonyl containing macrocycles on thiacalix[4]arene platform. // Book of abstracts of XXX International symposium on macrocyclic chemistry, Dresden, Germany, July 17-21.- 2005.- P. 257.
  9. Solovieva S.E., Kleshnina S.R., Gruner M., Gubaidullin A.T., Latipov Sh.K., Antipin I.S., Konovalov A.I., Habicher W.D. Template synthesis and inclusion properties of thiacalix[4]arenes derivatives containing carbonyl groups.// Xth International Seminar on Inclusion Compounds (ISIC-10) Program, absrtracts, list of participants. Kazan, Russia September 18-22, 2005, c. 44.
  10. Solovieva S.E., Kleshnina S.R., Kozlova M.N., Gubaidullin A.T., Antipin I.S., Konovalov A.I., Gruner M., Habicher W.D. Synthesis and binding properties carbonyl containing macrocycles on thiacalix[4]arene platform. // Book of abstracts CALIX 2005 of 8th International Conference on Calixarenes, Prague, CR, July 25-27. – 2005. - P. 103.

11. Solovieva S.E., Kleshnina S.R., Gubaidullin A.T., Latipov Sh.K., Antipin I.S., Kononov A.I. Synthesis and binding properties of thiacalix[4]arenes modified by carbonyl containing moieties. // International Conference "From molecules towards materials".- September 3-10.- 2005.- Nizhny Novgorod.- Russia;- P. 111.
12. Козлова М.Н., Клешина С.Р., Губайдуллин А.Т., Галиуллина Л.Ф., Латыпов Ш.К., Соловьева С.Е., Антипин И.С., Коновалов А.И. // VIII молодежная научная школа-конференция по органической химии.- Тезисы докладов. Казань, 22-26 июня. - 2005 .- с. 344.
13. Kleshnina S.R., Kluchnikov Ya.O., Solovieva S.E., Antipin I.S., Kononov A.I. Synthesis and complexation ability of some lower-rim substituted thiacalixarenes. // IV<sup>th</sup> International Symposium "Design and Synthesis of Supramolecular Architectures". Казань, 13-17 мая, 2006 г. P 34.
14. Ключников Я.О., Клешина С.Р., Соловьева С.Е., Антипин И.С., Коновалов А.И. Изучение способности к комплексообразованию замещенных по нижнему ободу производных п-трет-бутилтиакаликс[4]арена с некоторыми лантанидами. // VI Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета "Материалы и технологии XXI века". Тезисы докладов. Казань, 2006 г, с. 59.
15. Клешина С.Р., Ключников Я.О., Пилишкина Л.М., Соловьева С.Е., Антипин И.С., Коновалов А.И. Экстракция щелочноземельных металлов и лантанидов производными тиа- и меркаптотиакаликс[4]аренов. // XIII Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем». «Яльчик-2006» 2007 года. Сборник тезисов. с. 111.
16. Solovieva S.E., Kleshnina S.R., Kluchnikov Ya.O., Gubaidullin A.T., Latipov Sh.K., Antipin I.S., Kononov A.I. *Template synthesis, structure and inclusion properties of some lower rim substituted thiacalixarenes* // XXIII международная Чугаевская конференция по координационной химии, Одесса, 4- 7 Сентября, 2007 года. -Тезисы докладов - с. 231.
17. S.E.Solovieva, S.R.Kleshnina, A.T.Gubaidullun, I.S.Antipin, A.I.Kononov *Complexation properties of some lower rim substituted thiacalix[4]arenes*// 38<sup>th</sup> International conference on coordination chemistry ICC38, 2008, 20-25 of July, Jerusalem, Israel, Book of Abstracts –P. 491.

Отпечатано в ООО «Печатный двор».  
 г. Казань, ул. Журналистов, 1/16, оф.207  
 Тел: 272-74-59, 541-76-41, 541-76-51.  
 Лицензия ИД №7-0215 от 01.11.2001 г.  
 Выдана Поволжским межрегиональным  
 территориальным управлением МПТР РФ.  
 Подписано в печать 16.01.2009г. Усл. п.л 1,25  
 Заказ № К-6632. Тираж 110 экз. Формат 60х84 1/16.  
 Бумага офсетная. Печать - ризография.